

Aus dem Laboratorium des Imperial Cancer Research in London. (Direktor: Dr. E. F. Bashford.)

Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung.

Von

E. F. Bashford, J. A. Murray und **M. Haaland.**

(Sonderabdruck aus der Berliner klinischen Wochenschrift, 1907, No. 38 und 39.)



(Sonderabdruck aus der Berliner klinischen Wochenschrift, 1907, No. 38 und 39.)

Aus dem Laboratorium des Imperial Cancer Research in London. Direktor: Dr. E. F. Bashford.

Ergebnisse der experimentellen Krebsforschung.

Von

E. F. Bashford, J. A. Murray und M. Haaland.

1. Ein transplantables Plattenepithelcarcinom der Maus.

Die experimentelle Erforschung der Geschwülste, die in systematischer Weise erst durch die Entdeckung der transplantablen Mäusetumoren möglich wurde, hat sich bisher wesentlich mit den Mammatumoren der Maus beschäftigt. Kleine histologische Unterschiede den menschlichen Mammatumoren gegenüber, die zu erwarten sind, wenn Zellen von zwei ganz verschiedenen Tierspezies verglichen werden, sind die Veranlassung gewesen, dass von gewisser Seite an der epithelialen Natur dieser Tumoren Zweifel erhoben wurden, und infolgedessen die Berechtigung bestritten worden ist, diese Tumoren den menschlichen Carcinomen zur Seite zu stellen. Obwohl, wie wir[1]) wiederholt betont haben, diese negative Kritik jeder objektiven Grundlage entbehrt, wäre es doch im Interesse des Fortschrittes der experimentellen Krebsforschung, wenn wir die Diskussion nicht nur auf die Mammatumoren beschränken brauchten, sondern auch andere echte epitheliale Tumoren, über deren Histogenese kein Zweifel bestehen kann, einer experimentellen Bearbeitung unterwerfen könnten.

Von solchen Tumoren sind die verhornenden Plattenepithelgeschwülste wohl diejenigen, über deren epitheliale Natur man sich

1) Brit. med. Journ. Juli 1903, Roy. Soc. Proc. 1904, Scientific Reports of Imperial Cancer Research März 1904 und April 1905 (Taylor und Francis, London), Brit. med. Journ. May 26. 1906 und Dec. 1. 1906, Lancet Dec. 1. 1906, S. 1544; Lancet March 23. 1907, Science Progress July 1907. Roy. Soc. Proc. May 1906, Dec. 1906 usw.

am leichtesten einigen kann, und deshalb wird es von speziellem Interesse sein, transplantable Tumoren aus dieser Gruppe in den Händen zu haben. Um so mehr wäre es wünschenswert Plattenepithelkrebse erfolgreich zu überimpfen, als diese Tumoren wohl die weiteste zoologische Verbreitung von allen bösartigen Geschwülsten haben. So befinden sich jetzt unter unserem Material ausser Plattenepithelkrebse der Säugetiere auch solche der Vögel, des Frosches, des Salamanders, des Karpfens und sogar eines Gasterosteus aus der Nordsee.

Wie bekannt, war der erste Tiertumor, der sich überhaupt transplantabel erwies, ein Plattenepitheltumor der Ratte (Hanau). Auch bei der Maus sind typische Plattenepithelgeschwülste mehrmals beschrieben worden, z. B. von Borrel und Haaland[1]): mehrere Fälle von infiltrierend wachsenden, ulcerierenden Cancroiden des Unterkiefers mit verhornenden Metastasen in den regionären Lymphdrüsen samt einem mehr atypischen, cancroidähnlichen verhornenden Tumor der Haut. Weiter ist von Erdheim[2]) ein etwas atypischer Fall von Clitoriscancroid beschrieben; ebenso ist von Haaland[3]) ein ganz ähnlicher Fall von Clitoriscancroid, der jedoch in diesem Fall typisch infiltrierend und ulcerierend wuchs, abgebildet worden.

Diese Tumoren sind aber nicht transplantabel gewesen in den Fällen, in welchen Transplantation versucht worden ist, — wenn man nicht die Frage aufwirft, ob nicht vielleicht zwei von Borrel und Haaland beschriebene Geschwülste, die 10 Monate nach der Impfung eines spontanen Cancroids des Unterkiefers entstanden sind, als möglicherweise positive Impfresultate aufgefasst werden können.

Unter den im Imperial Cancer Research Laboratorium gesammelten Spontantumoren haben wir zwei Plattenepitheltumoren gefunden. Der eine war ein ulcerierter Tumor von der Haut in der Halsgegend, der Metastasen in den regionären Lymphdrüsen gebildet hatte. Es gelang nicht, diesen Tumor weiter zu transplantieren, da sämtliche geimpften Mäuse (46) innerhalb weniger Tage an Sepsis starben, und dieser Tumor interessiert uns deshalb hier wenig.

Um so mehr Interesse bietet der andere von uns beobachtete

---

1) Société de Biologie, 7. Jan. 1905. Annales de l'Institut Pasteur, März 1905.

2) Zeitschrift für Krebsforschung, 4 Bd. (1906), 1. Heft.

3) Norsk Magazin for lägevidenskaben, Februar 1907.

Tumor. Er sass in der linken Achselgegend einer alten, weiblichen Maus und bildete eine abgeplattete, elliptische Geschwulst von etwa 2 × 1,5 × 1 cm Grösse. Am 6. Juni 1906 wurde der Tumor partiell exstirpiert und verimpft. Die den Tumor bekleidende Haut bildete zum Teil einen mit dem Tumor fest verwachsenen blutigen Schorf. Deswegen wurden nur die tieferen Partien des Tumors zur Transplantation verwendet und die oberflächliche Schicht mit der Haut wurde für histologische Untersuchung konserviert. Die Geschwulst bestand aus weicheren und derberen Partien, in den letzteren waren gelblichweisse, härtere Punkte vorhanden[1]). Von der mikroskopischen Struktur wird später die Rede sein.

Mit diesem Material wurden 201 Mäuse geimpft, und zwar derart, dass mit der früher beschriebenen Impfnadel kleine Stückchen des Tumors (ca. 0,01—0,02 g) den Mäusen unter die Rückenhaut gebracht wurden. Um die Prozesse auf der Impfstelle zu verfolgen, wurden in den ersten 5 Tagen jeden Tag 5—6 Mäuse getötet und die Impfstelle vorsichtig herausgeschnitten und fixiert, wie das gewöhnlich[2]) unsere Methode ist.

Von den 156 nach 3 Wochen überlebenden Mäusen wurde in 4 Fällen 3—4 Wochen nach der Impfung eine beginnende Tumorentwicklung als schrotkorngrosses Knötchen konstatiert. Von diesen Mäusen starben 3 in den nächsten Wochen, ohne dass ihre Tumoren die für Transplantation nötige Grösse erreicht hatten. Der Tumor in der 4. Maus wuchs sehr langsam, erreichte nach 3 Monaten Erbsengrösse, dann wurde er allmählich kleiner, bis er ungefähr 4 Monate nach der Impfung nicht mehr sicher fühlbar war. Drei Wochen später (10. XI. 1906) konnte man aber ein schrotkorngrosses Knötchen an derselben Stelle wieder erkennen, das am 12. XII. 1906 von neuem Erbsengrösse erreicht hatte. Von jetzt an wuchs der Tumor schneller und erreichte am 8. I. 1907 einen Durchmesser von 1,5 cm. An diesem Tage wurde der Tumor partiell exstirpiert und in 64 Mäuse inoculiert.

---

1) Der Tumor recidivierte nach kurzer Zeit; 5 Wochen später, am 15. Juli 1906, als die Maus getötet wurde, wog er 1,5 g. Bei der Sektion der Maus wurden in den Lungen zahlreiche makroskopische Metastasen (bis Hanfkorngrösse) gefunden, in denen mikroskopisch ausgesprochene Verhornung und Stachelzellen usw. nachgewiesen werden konnten. Der Tumor wurde auch dieses Mal verimpft, und zwar auf 53 Mäuse, doch mit ganz negativem Resultat in den 52 Mäusen, die 3 Wochen überlebten.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1906, No. 16. Rev. Scientifique Juin 1906.

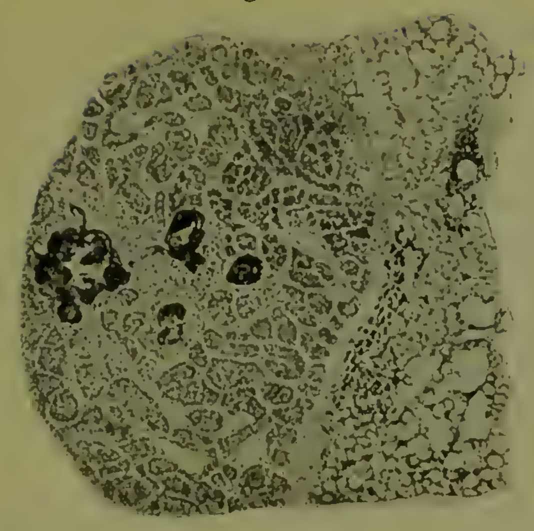
Sieben Tumoren entwickelten sich in ca. 2 Wochen, und die weitere Verpflanzung des Tumors hat keine Schwierigkeiten geboten. Die transplantierten Tumoren dieses Stammes boten viele Impfgenerationen hindurch das typische Bild eines Carcinoma solidum alveolare dar, das sich in allem Wesentlichen mit dem histologischen Bild der gewöhnlichen Mäusecarcinome, z. B. dem Jensen'schen Tumor deckte, aber doch gewisse kleine Unterschiede zeigte. Die dichtgedrängten Zellen, die in grossen, von spärlichen Stromazügen abgegrenzten Alveolen angeordnet sind, waren etwas kleiner als die Zellen des Jensen'schen Tumors und zeigten nicht die für letzteren so charakteristische centrale Nekrose der Alveolen. In diesen ersten Impfgenerationen war eine für Plattenepithel charakteristische Differenzierung der Zellen nicht zu bemerken.

Was das biologische Verhalten dieser Tumoren betrifft, so zeigten sie von der 3. Generation an ein auffallend rasches Wachstum, indem die Tumoren schon in 6—7 Tagen Haselnussgrösse erreichten: gleichzeitig war die Impfausbeute nicht besonders hoch (30—40 pCt.). Während langer Zeit war eine auffallend schnelle Infiltration der Muskulatur zu konstatieren; weiter wurden in den Mäusen mit alten Tumoren häufig sehr grosse Lungenmetastasen gefunden — bis Erbsengrösse und darüber —, so dass z. B. die eine Pleurahöhle vollständig ausgefüllt gefunden wurde.

In der 8. Generation gab das Auftreten typischer Verhornung in den Impftumoren die Veranlassung dazu, diesen Tumor gründlich zu studieren. Speziell wurde der Ausgangstumor mitsamt den Metastasen in Serienschnitten gründlich durchforscht. In der oberflächlichen Schicht des Primärtumors waren grosse keratinisierte Bezirke vorhanden, die mit dem Hautepithel in kontinuierlicher Verbindung standen, und hiervon ausgehend Balken und Stränge von Epithelzellen, die in der Tiefe des Tumors stellenweise dieselbe Differenzierung des Epithels mit Bildung typischer Hornperlen aufwies. Diesen Hornperlen entsprechen die früher erwähnten, schon makroskopisch sichtbaren, härteren weissen Punkte auf der Schnittfläche des Tumors (Figur 1 und 2); die weichen Partien des Primärtumors hatten die Struktur eines soliden Carcinoms. Bei Untersuchung der Lungenmetastasen zeigte sich hier dieselbe typische Verhornung gewisser Bezirke des Tumors, während andere Teile frei davon waren.

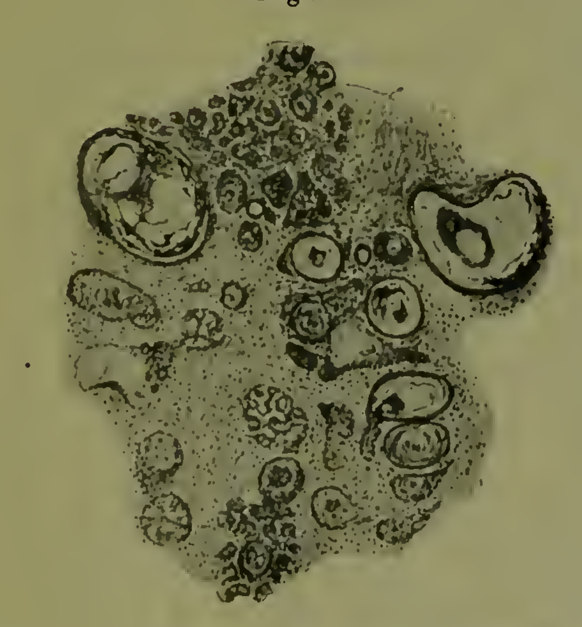
In den Impfserien findet man nun, wenn die Aufmerksam-

Figur 1.



Plattenepithelkrebs. Lungenmetastase in der primären Maus. Grosse Hornperlen in der Mitte des sonst alveolären Knötchens.

Figur 2.



Plattenepithelkrebs. Auftreten von starker Verhornung in einem Impftumor der 9. Generation.

keit darauf gerichtet ist, nahezu konstant dieselbe typische Verhornung, bald sehr spärlich in ganz vereinzelten Alveolen, so dass sie sehr leicht übersehen werden kann, wie in den ersten Impfgenerationen, bald reichlicher. Einzelne Tumoren keratinisieren sogar so reichlich, dass nur vereinzelte kleine Geschwulstalveolen gesehen werden können, wo diese Differenzierung nicht im Gange ist, während die ganze Masse des Tumors, der schon makroskopisch weisse Partien erkennen lässt, aus verhornenden

Alveolen besteht und sich von einem stark verhornenden menschlichen Cancroid kaum unterscheiden lässt. Die Peripherie der Geschwulstalveolen besteht aus undifferenzierten Zellen, die den Basalzellen in normalem Epithel entsprechen und zwischen denen keine „Stacheln“ zu sehen sind. Diese Zellen gehen in eine Schicht aus typischen Stachelzellen über, die sich centralwärts abplatten, mit Keratohyalinkörnern anfüllen, weiter sich in concentrisch angeordnete, kernlose Keratinschollen umwandeln: diese Hornperlen der Mäusecarcinome zeigen eine absolute Uebereinstimmung mit den entsprechenden Befunden in menschlichen Cancroiden, wie es aus den mitgegebenen Abbildungen hervorgeht.

Man könnte nun denken, dass in diesen Tumoren zwei verschiedene Komponenten vorhanden wären: die eine verhornende Alveolen bildend, über deren Plattenepithelherkunft wohl kein Zweifel erhoben werden kann, und eine andere, mehr zweifelhafter Art, aus der die soliden, nicht verhornenden Partien des Tumors stammen. Eine genaue Untersuchung zeigt, dass von zwei verschiedenen Komponenten keine Rede sein kann. Die Zellen in den soliden Alveolen, zwischen denen keine Stacheln zu sehen sind und die mit den Zellen in den von Krompecher als Basalzellenkrebse benannten menschlichen Tumoren übereinstimmen, entsprechen völlig den peripheren, gleichfalls stachellosen Zellen, aus denen die differenzierten Zellen in dem verhornenden Alveolus hervorgehen. Experimentell lässt sich feststellen, dass es sich nur um eine einzige Zellart handelt, die zu einer Differenzierung zu echten Hautepithelien befähigt ist, und, wie auch die Untersuchung des Primärtumors auf das Deutlichste zeigt, aus dem Hautepithel selbst hervorgegangen ist.

Unter welchen Umständen diese Differenzierung erfolgt und unter welchen sie ausbleibt, wie das in unserem Tumor so oft der Fall ist, dafür bietet uns dieser Plattenepitheltumor die beste Gelegenheit zum experimentellen Studium. Interessanterweise scheint diese hochgradige Differenzierung dieser Tumoren mit einer Verminderung der Transplantationsfähigkeit zusammenzufallen. Auf diese interessanten Verhältnisse werden wir später ausführlich zurückkommen.

Bei diesem Tumor haben wir die hauptsächlichsten, bei den früher studierten transplantablen Mäusecarcinomen gemachten Erfahrungen bestätigen können.

Die von uns für andere Tumoren konstatierte Tatsache, dass

bei Verwendung ganz junger Impftiere eine weit bessere Impfausbeute erreichbar ist als mit erwachsenen Tieren, gilt auch für diesen Tumor. Die Impftumoren können dieselben enormen Dimensionen wie die anderen transplantablen Mäusecarcinome erreichen.

Der Tumor wächst teils infiltrativ, teils expansiv. Dass dieses Verhalten im hohen Grade von den anatomischen Verhältnissen abhängt, scheint daraus hervorzugehen, dass derselbe Tumor, der im lockeren subcutanen Gewebe expansiv wächst, in seinen Metastasen in den Lungen wie bei der experimentellen Uebertragung in die Muskel, ein ausgesprochen infiltratives Wachstum zeigt.

In das Peritoneum inokuliert wächst der Tumor gewöhnlich nicht; wenn Wachstum überhaupt erfolgt, geht das gewöhnlich, wie für andere Tumoren schon beschrieben[1]), von der Einstichstelle aus, oder von einer anderen Verletzung der Bauchwand oder der Baucheingeweide, wo die Geschwulstzellen sich ansiedeln und Beziehungen zu den Blutgefässen erwerben können. Frei im Peritoneum kann man kleine Reiskörperchen finden, wie sie Ehrlich für sein transplantables Chondrom beschrieben hat; sie bestehen aus nekrotischem Gewebe, peripher mit Leukocyten durchsetzt, zum Teil im Innern stark keratinisiert.

Dieser Tumor macht Metastasen in den Lungen durch Embolien in den Lungengefässen wie die übrigen Mäusecarcinome, bricht leicht durch die Gefässwände und infiltriert das Lungengewebe. Metastasen in den Lymphdrüsen haben wir bei diesem Tumor bis jetzt nicht beobachtet.

Die von Ehrlich als Virulenzsteigerung bezeichnete Zunahme der Wachstumsenergie und Ausschlagsfähigkeit durch fortgesetzte Transplantationen zeigt sich auch deutlich bei unserem Plattenepithelkrebs. Wie früher von uns hervorgehoben, sehen wir in diesem Phänomen mehr eine Anpassungsfähigkeit der Zellen an fremden Boden als eine Virulenzsteigerung im bakteriologischen Sinne[2]). Die Erfolge der Uebertragung lassen uns nicht daran zweifeln, dass bei den Krebszellen eine biologische Aenderung gegenüber den Zellen des normalen Hautepithels vorliegt. Die gesteigerte Wachstumsfähigkeit durch fortgesetzte Transplan-

---

1) Rep. Imp. Can. Res., l. c. Brit. med. Journ., 26. Mai 1906.

2) Berliner klin. Wochenschr., No. 16, 1906. Proc. Roy. Soc. u. Science Progress, l. c. Norsk Magazin, l. c.

tationen scheint zu zeigen, dass die Krebszellen einer weiteren progressiven Aenderung fähig sind.

Diese gesteigerte Wachstumsfähigkeit der Zellen ist jedoch keine konstante Grösse, die sich immer auf demselben Niveau hält, sondern zeigt ähnliche Schwankungen, wie die früher von uns (Bashford, Murray und Cramer) für den Jensen'schen Tumor eingehend beschriebenen[1]), und von uns als Schwankungen der Assimilationsenergie der Zellen aufgefasst worden sind. Gleichzeitig mit einer Abnahme der Impfausbeute ist in mehreren Fällen eine gesteigerte Neigung zur Verhornung zu konstatieren, wie wir das früher kurz erwähnt haben.

Die Beobachtung von „Frühstadien" zeigt aufs deutlichste die starke Beeinflussung des Bindegewebes und der Gefässe seitens der Geschwulstzellen. Und diese Stromareaktion ist, wie zwei von uns (B. u. M.) früher betont haben[2]), ganz spezifisch, verschieden für verschiedene Tumoren, aber in demselben Tumor durch zahlreiche Impfgenerationen konstant. Um den jungen Tumor herum, wie öfters auch um die Metastasen, sieht man denselben zelligen Zustand des Bindegewebes, wie man ihm konstant in den beginnenden Carcinomen der Menschen begegnet. Dass dieser Zustand in diesem Falle ein sekundärer, durch Einwirkung der biologisch geänderten Zellen auf die Gewebe des Wirts zustande gekommener ist, kann für die transplantierten Tumoren nicht geleugnet werden, und es liegt kaum ein Grund vor, die zellige Infiltration bei den Primärtumoren anders als eine sekundäre Erscheinung aufzufassen.

Spontane Resorption gut angegangener Tumoren kommt hier ebenso häufig vor wie in den anderen transplantablen Carcinomen, z. B. im Jensen'schen Tumor.

Die angewendeten Dosen von Impfmaterial scheinen auch bei diesem Tumor einen grossen Einfluss auf den Erfolg der Transplantation auszuüben.[3]) Wenn man z. B. gleichzeitig zwei

---

1) Trans. Med. Soc., London 1905; Sc. Report Imp. Can. Res., l. c.; Berliner klin. Wochenschr., 1905, No. 46; Roy. Soc. Proc., l. c.; Brit. med. Journ., Dec. 1, 1906, p. 1555 u. Dec. 22, 1906, p. 1768; Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. V. Lfg. 3, 1907; Science Progress, l. c.

2) Stroma is a specific reaction on part of Lost. Sc. Rep. Imp. Cancer Research, April 1905, p. 24 u. 30.

3) Brit. Med. Journ., 28. Juli 1906; Roy. Soc. Proc. 1906/07; siehe auch Biophysikalisches Centralblatt, August 1907.

oder mehrere Reihen mit grösseren und kleineren Dosen von demselben Material (0,10, 0,05 und 0,025 g) anlegt, sieht man häufig in den mit kleinen Dosen geimpften Tieren eine weit grössere Prozentzahl der Tumoren angehen und unaufhörlich wachsen als in den mit grösseren Dosen geimpften, in welchen eine grössere Zahl von Tumoren nach einem anfänglichen Wachstum zum Stillstand kommen und spontan resorbiert werden. Wir denken uns die Erklärung dieses Phänomens in einer Erhöhung der Resistenz (partielle „Immunisierung") des Tieres durch die Resorption von Tumormaterial bei den grösseren Dosen.

Was nun die Immunität betrifft, so sind sowohl die Tiere, in denen die Tumoren zu spontaner Resorption gelangten, als diejenigen, bei welchen grössere Dosen (0,05—0,10) ohne deutliche Tumorbildung zu Resorption gekommen sind, gegen spätere Impfungen desselben Tumors[1]) in hohem Grade geschützt. Dagegen sind diese Tiere gegen Tumoren ganz verschiedener Histogenese (z. B. Jensen's Tumor, Adenocarcinome der Mamma) nicht in demselben Grad geschützt. Umgekehrt ist es möglich, Tiere, die gegen die letztgenannten Tumoren vollkommen immun waren, mit diesem Plattenepithelkrebs erfolgreich zu impfen. Somit ist ein weiterer Beweis für eine gewisse Spezifität der Resistenz gegen den einzelnen Tumor erbracht worden, wie wir das früher gezeigt haben (Bashford, Murray und Cramer für verschiedene Mammatumoren [Royal Society, Dec. 10, 1906], Haaland für Jensen's Carcinom gegen Ehrlich's Sarkom [Magazin för lägevidenskaben, Febr. 1907; Berliner klin. Wochenschrift]).

Ausser dieser spezifischen Schutzwirkung, die, wie erwähnt, einen sehr hohen Grad erreicht, beobachten wir auch einen geringeren Grad von allgemeiner Schutzwirkung nach Vorbehandlung mit verschiedenen Mäusegeweben, sowohl krebsigen als auch normalen, die der Ehrlich'schen Panimmunität entspricht.

Versuche, durch Injektion verschiedener normaler Gewebe gegen diesen Tumor eine Schutzwirkung zu erhalten, wie dies für andere Tumoren zuerst von Bashford, Murray und Cramer durch Injektion von Mäuseblut[2]) resp. blutfreien Organen, später dann von Schoene[3]) durch Mäuseembryonen erreicht ist, haben interessante

---

1) Brit. Med. Journ., 28. Juli 1906; Roy. Soc. Proc. 1906/07; siehe auch Biophysikalisches Centralblatt, August 1907.

2) Brit. Med. Journ., 28. Juli 1906; Roy. Soc. Proc., l. c.

3) Deutsche med. Wochenschr., 12. Dez. 1906.

Resultate ergeben, die eine ähnliche Spezifizität der Schutzwirkung auch für die Immunisierung mit normalen Geweben zeigen. Während nämlich die Vorbehandlung mit normalem Mäuseblut (0,3 ccm) oder Mäuseembryonen (0,10—0,05 g), denen die Epidermis der Haut möglichst sorgfältig entfernt war (was bei etwas grösseren Mäuseembryonen ganz leicht zu erreichen ist), entweder gar keine oder einen geringen Grad von Schutzwirkung gegen diesen Tumor zur Folge hat, sind Mäuse, die 2—4 Wochen vorher mit kleinen Dosen (0,05—0,10) von in Fetzen abgezogener Embryonenhaut injiziert worden waren, fast ganz refraktär gegen dieses Plattenepithelcarcinom. Eine ähnliche Schutzwirkung wird auch da beobachtet, wo wir grössere Dosen (0,3 g) von vollständigen Embryonen (Embryonen + Haut) gebraucht haben. Es scheint daher in diesen Experimenten, als ob die Schutzwirkung hauptsächlich von den Zellen der Haut ausgeübt wird. Wir behalten uns vor, später ausführlich auf diese Versuche zurückzukommen, ebenso werden die entsprechenden Versuche mit anderen Tumoren, z. B. normale Mamma gegen Mammatumoren und Jensen'schen Tumor an anderer Stelle besprochen werden.

II. Entwicklung eines Sarkoms während fortgesetzter Carcinomtransplantationen.

Eine der interessantesten Tatsachen der experimentellen Krebsforschung ist die von Ehrlich und Apolant[1]) beobachtete Aenderung des Stromas mit Entwicklung eines Sarkoms während fortgesetzter Carcinomtransplantationen.

Dass dieses Auftreten des Sarkoms nicht durch ein in den Impftieren zufälligerweise vorkommendes Spontansarkom erklärt werden kann, geht schon daraus hervor, dass diese Beobachtung bei zwei verschiedenen der Ehrlich'schen Stämme (16 und 7) gemacht worden ist; hierzu kommt noch ein dritter Fall, der in einer Mischung von Stamm 7 mit drei anderen Carcinomen aufgetreten ist.

Es wäre dann zu erwarten, dass dieselbe Veränderung auch bei anderen Carcinomstämmen sich wiederholen werde. Abgesehen von einem Falle Loeb's[2]) in welchem ein Sarkom schon bei der primären Transplantation eines angeblichen Mischtumors der

1) Berliner klin. Wochenschr. 1905, No. 28; 1906 No. 2 usw.
2) Berliner klin. Wochenschr. 1906, No. 24.

Speicheldrüse aufgetreten ist, und wo die anderen Verhältnisse auch nicht ganz klar liegen, bestehen bisher keine ähnlichen Beobachtungen von anderen Instituten.

Wir haben schon seit langem das Verhalten des Stromas eingehend[1]) studiert und erwähnten[2]), dass „die spezifische Natur der differentiellen Stromareaktion gegen transplantierte Geschwülste eine weitere Methode liefern kann, um bisher unerkennbare Eigenschaften von histologisch unentscheidbaren Zellen zu demonstrieren“. Wir haben weiterhin bei 40 transplantablen Tumoren dem Verhalten des Stromas eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Schon Jensen hat angeführt, dass während der Fortpflanzung der Tumoren die Menge und der Charakter des Stromas gewisse Aenderungen aufweisen, und hat dieses Verhalten in Beziehung zu der Wachstumsgeschwindigkeit gebracht. Solche Veränderungen des Stromas werden in den verschiedensten Tumoren nicht selten beobachtet, und es scheint, dass es hierbei eine Rolle spielt, in welches Gewebe die Geschwulstzellen eingepflanzt sind, indem z. B. öfters bei Verletzung der Muskeln bei der Impfung ein überaus reichliches, aus Spindelzellen bestehendes Stroma gebildet wird. In einzelnen Fällen translaplantierter Tumoren ist diese Stromabildung so reichlich, dass das Bild dem eines Carcinoma sarcomatodes ähnlich ist. Auch in Spontantumoren ist von uns ähnliches beobachtet worden. Solche Veränderungen treten, wie schon früher von uns zusammen mit Cramer genau beschrieben[3]), in erhöhtem Maasse bei der spontanen Rückbildung transplantierter Tumoren auf, wie aus beigegebener Figur (Figur 6) ersichtlich ist. Die Carcinombalken sind zu schmalen Zügen reduziert worden, während das zwischenliegende Spindelzellengewebe an Menge zugenommen hat. Damals haben wir schon den Parallelismus zwischen dieser spontanen Heilung und der Radiumheilung betont. Aehnliche Bilder sind später auch von Apolant beschrieben worden.

In allen den obenerwähnten Fällen wird dieser Stromareichtum nicht durch mehrere Generationen erhalten, sondern dieses Stroma geht bei der Ueberimpfung zugrunde und man

---

1) Proc. Roy. Soc. Jan. 1904; Sc. Reports Imp. Cancer Research May 1904. „Source of constituent elements of new growths obtained by artificial propagation.“ Sc. Rep. Imp. Cancer 1905, p. 24; „Stroma is a specific reaction on the part of the host.“ Ibid. p. 30 etc.

2) p. 33 Sec. Sc. Report. I. C. R. F. April 1905.

3) Sec. Sc. Report I. C. R. F. April 1905.

findet in den Tochtertumoren nur das normale spärliche, von dem Wirtstiere gelieferte Stroma.

Während also in diesen Fällen das Stroma nicht zu selbstständigem Wachstum gebracht werden konnte, ist es uns dagegen in der letzten Zeit gelungen, Stromaänderungen mit anderem Ausgang zu beobachten, die sich unter die von Ehrlich und Apolant beobachteten einreihen lassen.

Es handelt sich um die propagierten Tumoren eines Adenocarcinoms der Maus, dessen histologisches Bild kaum einen Zweifel erlaubt, dass man ein Carcinoma der Mamma vor sich hat. Der Primärtumor zeigt teils adenomatöse Partien, aus Drüsenschläuchen bestehend, die mit einer oder mehreren Schichten von kubischen oder zylindrischen Zellen ausgekleidet sind und zum Teil etwas Sekret enthalten, teils rein carcinomatöse Partien mit soliden Strängen und Alveolen, die nur hier und da kleine Lumina enthalten. In den acinösen Teilen des Tumors ist ein recht reichliches, zelluläres Stroma vorhanden; dagegen ist es in den alveolären Partien spärlicher, aus dünnen, zellarmen Bindegewebszügen bestehend (Figur 3).

Der Primärtumor wurde am 26. IX. 1906 transplantiert; die Transplantation ergab nach vier Wochen ein Resultat von 8 Tumoren in 69 Mäusen. Bei den weiteren Ueberimpfungen ist die Impfausbeute etwas in die Höhe gegangen, hat sich jedoch bisher durchschnittlich auf einer mittleren Stufe gehalten (40 bis 50 pCt.). Die Tumoren, die etwas langsam wachsen, sind auffallend hart; histologisch untersucht zeigt sich der ursprüngliche acinöse Bau des Tumors, zum Teil mit mehrschichtigen zylindrischen Zellen, sehr gut erhalten. Auf Durchschnitten durch den ganzen Tumor zeigt sich als Regel die acinöse Struktur in den ältesten, zentralen, schon ausdifferenzierten Teilen des Tumors am meisten ausgeprägt, während in den peripheren, weiterwachsenden Teilen solide Stränge und Alveolen vorhanden sind. Die Härte der Tumoren ist nicht durch einen besonderen Stromareichtum bedingt, sondern mehr dadurch, dass die einzelnen, von feinen Stromazügen umgebenen Tumoracini sehr klein sind, wodurch das Stromanetzwerk dichter und fester als in Tumoren mit grossen Alveolen wird.

In dieser Form ist der Tumor in zahlreichen parallelen Impfreihen bis heute fortgezüchtet worden, ohne eine Aenderung des histologischen Bildes darzubieten, wenn man von einem scheinbar unregelmässig wiederkehrenden Wechsel von acinösem

Figur 3.



Adenocarcinom der Mamma. Stromareiche Randpartie des Primärtumors. Panniculus carnosus oben. (Mikrophotogr.)

zu alveolärem Bau absieht, wie wir es bei anderen Tumoren schon früher studiert und beschrieben haben. In zwei Reihen dagegen ist das Bild wesentlich anders geworden.

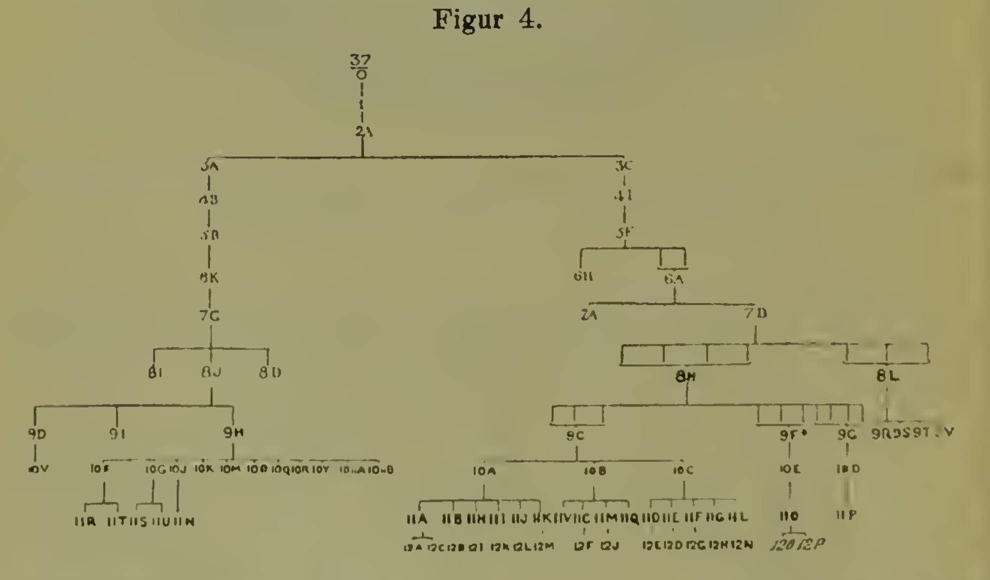
Erst ein paar Worte über unsere Impftechnik. Der Primärtumor und alle Impftumoren bis zu der 3. Generation sind mit der in unserem Institute ausgebildeten und früher beschriebenen Methode verimpft worden, bei welcher ohne Zerquetschung des Tumors ganz kleine Bruchstücke hiervon (0,01—0,02 g) mit Hilfe eines kleinen Troikarts (Impfnadel) den Mäusen unter die Haut eingeführt und dort ausgestossen werden. Es gelingt hierbei, kleine Alveolen des Tumors auf das neue Tier zu übertragen, ohne die anatomischen Beziehungen zwischen den Zellen

zu stören. Während für die meisten Impfreihen diese Methode bis heute beibehalten worden ist, ist für andere getrennt gehaltene Impfreihen von der 4. Impfgeneration an eine andere Methode konsequent durchgeführt worden, bei welcher der ganze Tumor (bzw. mehrere Tumoren) in einer kleinen, von einem von uns (H.)[1]) beschriebenen Fleischhackmaschine zu einem gleichmässigen Brei gemahlen wird, und davon verschieden grosse Mengen (0,025—0,05 ccm) mit einer zu diesem Zweck konstruierten sehr engen, genau kalibrierten Glasspritze, die eine genaue Dosierung des Materials ohne irgend welchen Zusatz oder Verdünnung gestattet, injiziert werden.

Von dem Primärtumor aus breiten sich die Impfgenerationen ganz wie in einem gewöhnlichen genealogischen Stammbaum aus, nur müssen wir die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass diese Impfreihen sich niemals mischen, sondern von Anfang der Impfung an stets ganz getrennt verlaufen.

Die obenerwähnten Veränderungen des Stromas sind in zwei ganz verschiedenen Impfreihen aufgetreten, in einer davon ist von der 4. Generation ab die zweite Methode (Emulsion und Spritze) gebraucht worden; in der anderen ist während der ganzen Zeit die erste Methode beibehalten worden. Der beigefügte genealogische Stammbaum (Figur 4) veranschaulicht die Ab-

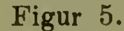
Figur 4.



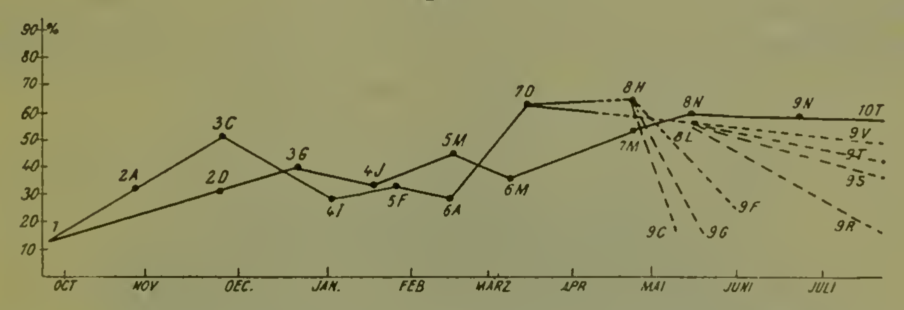
Stammbaum zweier Adenocarcinomstämme, welche in der 8ten resp. 9ten Impfgeneration sarkomatöse Umwandlung des Stromas gezeigt haben. Mischgeschwülste fettgedruckt (8 H, 8 L, 9 H und Nachkommenschaft). Reines Spindelzellensarkom kursiv gedruckt (120, 12 P). Bei *9 F Passage durch carcinomimmunes Tier.

1) Berliner klin. Wochenschr., 1907, No. 23.

stammung dieser Serien und die Impfgenerationen, in denen diese Veränderungen aufgetreten sind. Dasselbe ist in der graphischen Darstellung für diese zwei Impfreihen wiedergegeben mit Berücksichtigung der ganzen Dauer der Fortpflanzung des Tumors, der Zeiträume zwischen den Impfungen, der Prozentsätze und Schwankungen der Impfausbeute.[1]) (Figur 5.)



Figur 5.



Graphische Darstellung der Fortpflanzung eines Adenocarcinoms der Mamma. Zwei parallel verlaufende Stämme, von denen einer seinen reinen Carcinomcharakter beibehalten hat (10 T), während der andere bei der 8 ten Ueberimpfung (8 H, 8 L) sarkomatöse Umwandlung des Stromas zeigte. Ordinate geben Prozente der Impfausbeute an, Abscissen den Tag der Ueberimpfung. (vergl. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 5, H. 3, S. 9.)

In der ersten Reihe bieten die Tumoren, die für 3 C, 4 I, 5 F und 6 A als Material dienten, histologisch keine Abweichungen vom Gewöhnlichen, speziell ist keine Vermehrung des Stromas zu sehen.

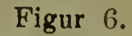
In Serie D der 7. Generation (kurz als 7 D bezeichnet) waren 10 Tumoren. Davon wurden sieben weiter transplantiert, und zwar auf die Weise, dass vier von diesen Tumoren gemischt wurden und 8 H (24. IV. 1907) gaben, und die drei anderen ebenfalls gemischt für 8 L (6. V. 1907) als Impfmaterial dienten. Von jedem Tumor wurde, der Routine unseres Institutes gemäss, eine Scheibe quer durch den ganzen Tumor, da, wo er seinen grössten Durchmesser hat, für histologische Untersuchung in Zenker'scher Lösung fixiert. Die Untersuchung dieser 7 Tumoren zeigte nun bei zwei Geschwülsten das normale Bild von Adenocarcinom mit spärlichem Stroma, bei zweien zeigte sich das Stroma etwas vermehrt und zahlreicher als gewöhnlich, in einem von diesen waren an einer Stelle Spindelzellen zu sehen, bei drei Tumoren dagegen

---

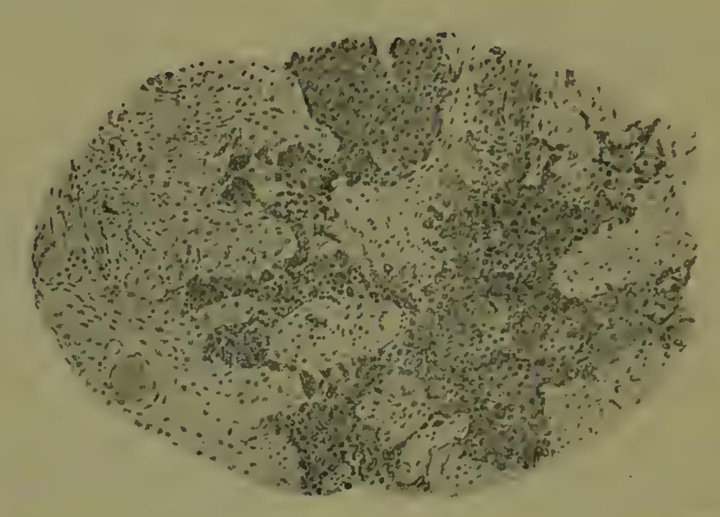
1) Zum besseren Verständnis dieser graphischen Darstellung der Impfresultate siehe Zeitschrift für Krebsforschung, 1907, V. Bd., 3. Heft. Roy. Soc. Roc., 1906/07, loc. cit.

war eine ausgesprochene Aenderung eingetreten. Das Stroma war bei letzteren in hohem Grade vermehrt, bildete breite Züge von länglichen Zellen zwischen dem Carcinom, das teils aus soliden Strängen und Alveolen bestand, teils einen acinösen Typus darbot.

Diese Veränderung liess in erster Reihe an spontane Resorption denken; immerhin war es auffallend, dass sie in so vielen Tumoren auf einmal auftrat (Figur 6). Das Resultat der Transplantation zeigte aber bald, dass es sich um ganz andere



Figur 6.



Jensen's Carcinom. Spontanheilung. (vergl. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 5, Heft 3, Fig 4, 1150 C.) Breite Stromazüge zwischen den schmalen Carcinombalken. Ausgang Narbengewebe. Für andere Bilder siehe Second Scientific Report. Imperial Cancer Research. 1905.

Prozesse handelte, indem sowohl die Impfausbeute dieser Serien eine sehr gute war[1]), als auch die histologische Untersuchung zeigte, dass dieselben Stromaveränderungen auch in den Impftumoren auftraten und sogar weiter fortschritten. Von den 22 Tumoren, die sich in 8 Tagen entwickelten, sind 20 histologisch untersucht worden (davon gelangten 11 zur Transplantation). In sämtlichen sieht man zwischen den Carcinomalveolen breite Züge von Spindelzellen; in diesen Spindelzellen sind jetzt gegen früher relativ viele Mitosen zu finden.

Als wir jetzt untersuchten, was auf der Impfstelle 18 bis 24 bis 36 usw. Stunden bis 5 Tage nach der Inokulation von diesem Material stattfand, sahen wir, dass jetzt nicht mehr das mit-

1) Am 10. Tage zeigten sämtliche Tiere Tumoren; hiervon wurde ein Teil spontan resorbiert, so dass das Endresultat auf ca. 60 pCt. sank.

übertragene Stroma zugrunde ging, wie dies in zahlreichen anderen Tumoren von Bashford, Murray und Cramer nachgewiesen und auch in früheren Impfgenerationen von diesem Tumor beobachtet worden ist, sondern jetzt am Leben blieb, schon nach 24 Stunden zahlreiche Mitosen aufwies und selbständig weiterwucherte (Figur 7).

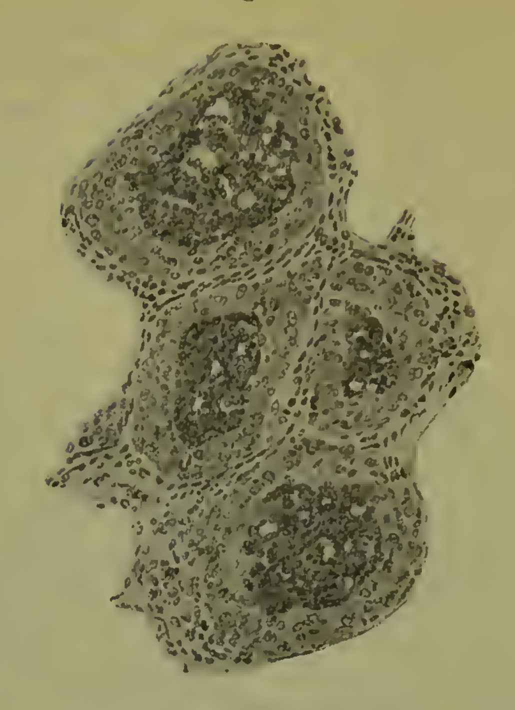
Figur 7.



Adenocarcinom der Mamma. Sarkomentwicklung, Mischgeschwulststadium. Impfstelle 24 Stunden nach der Transplantation. Ueberleben beider Geschwulstkomponenten. Viele Mitosen (a) im spindelzelligen Sarkomgewebe. Fettgewebe des Wirtstieres links, vom Tumor durch fibrinhaltiges Exsudat getrennt (b).

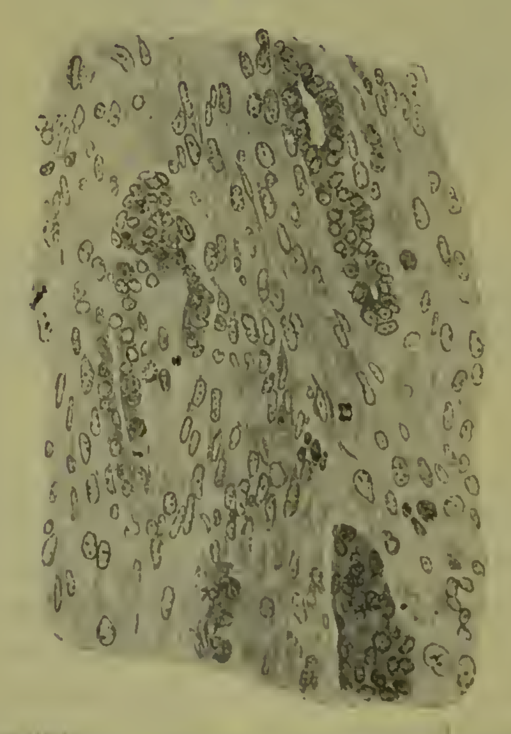
Schon in den älteren Tumoren aus diesen Serien (8H und 8L) und noch ausgeprägter und konstanter in der folgenden Impfgeneration (9 und 10) zeigt sich ein eigentümliches histologisches Bild. Um die Carcinomalveolen herum treten breite Zonen heller, polymorpher Zellen auf, die grösser als die Carcinomzellen sind und sich von den dunkler gefärbten Carcinomzellen durch ihr hell gefärbtes Protoplasma scharf unterscheiden (Figur 8 und 9).

Figur 8.



Adenocarcinom der Mamma. Sarkomentwicklung, Mischgeschwulststadium. Helle Höfe von polymorphen Stromazellen um die Carcinomreste.

Figur 9.



Adenocarcinom der Mamma. Sarkomentwicklung, Mischgeschwulststadium. Vereinzelte Carcinomschläuche von spindelzelligem Sarkomgewebe umgeben.

Dass diese Zellen nicht epithelialer Herkunft sind, steht fest, und in der Tat finden sich alle Uebergänge zu den veränderten Stromazellen mit typischen Spindelformen; diese letzteren scheinen nur eine weiter ausdifferenzierte Form dieser hellen polymorphen Zellen zu sein. Diese hellen, wie „Aureolen“ aussehenden Höfe geben lebhaft den Eindruck einer Reaktion um die Carcinomzellen herum, und man konnte sich fragen, ob diese Zellen nicht jedesmal von neuem im geimpften Tier entstanden waren. Doch zeigt die systematische Untersuchung von Frühstadien, dass diese hellen Zellen nicht zugrunde gehen, sondern weiterwuchern und sarkomatöses Gewebe bilden. Wir erklären uns dies Bild so entstanden, dass diese bindegewebigen Elemente, obwohl sie jetzt selbständig wachsen, ihre alten Beziehungen zu den Carcinomzellen nicht ganz verloren haben, sondern noch für den von den Carcinomzellen ausgehenden Einfluss („spezifischen Stromareiz“ von Bashford, Murray und Cramer) sensibel bleiben und sich um die Carcinomalveolen herum nach der Art des alten Stromas arrangieren. Erst die von den Carcinomresten weiter entfernten Zellen werden von diesem Einfluss nicht berührt und erreichen ihre charakteristische Differenzierung zu in Zügen angeordneten grossen Spindelzellen.

Da diese Veränderung des Stromas in drei verschiedenen Tumoren aus derselben Serie aufgetreten ist, ist natürlich nicht anzunehmen, dass spezielle Eigenschaften der Impftiere hier ausschlaggebend sind, sondern vielmehr, dass besondere Reize von den Carcinomzellen ausgehen, die auf das Bindegewebe ausser dem gewöhnlichen, stromabildenden Reiz, der jeder Carcinomzelle innewohnt, noch einen tieferen wachstumsteigernden Einfluss auf die Fibroblasten ausüben. Wenn es richtig ist, dass diese Eigenschaft den Carcinomzellen selbst innewohnt, wenn vielleicht auch andere Bedingungen ausserdem dabei mit im Spiele sind, dann muss es zu erwarten sein, dass dieselben Veränderungen auch in anderen von unseren 12 Parallelreihen desselben Tumors früher oder später auftreten. Von diesen Betrachtungen ausgehend haben wir mit grösster Sorgfalt unsere anderen Impfreihen verfolgt, und wie erwartet, zeigte sich in einer derselben, die eine ganz andere Abstammung hat und die ganze Zeit mit der gewöhnlichen (Nadel-) Methode ausgeführt worden ist, 6 Wochen später dieselbe Aenderung (s. Figur 4).

In dem Material bis zu 8 J waren keine Aenderungen, speziell kein auffallender Stromareichtum vorhanden. In 8 J waren

3 Tumoren, die alle einzeln verimpft wurden und 9 D, 9 H und 9 I gaben. Die 2 Tumoren, die 9 D und und 9 I gaben, boten keine Veränderungen des Stromas dar.[1]) In dem Tumor, der für 9 H das Ausgangsmaterial bildete, waren dagegen genau dieselben Veränderungen, die wir in den 3 Tumoren von 7 D gesehen hatten, vorhanden, vielleicht noch etwas weiter fortgeschritten: eine exzessive Zunahme des Bindegewebes, mit Spindelzellen, an einzelnen Stellen mit beginnender „Aureolen"-Bildung um die Carcinomalveolen. Bei 9 H wurden aus 17 Mäusen 13 Tumoren erhalten, von diesen wurden 11 verimpft. In allen diesen Tumoren waren dieselben Veränderungen im Fortschritt begriffen, auch in diesem Falle fand man um die Carcinomalveolen dieselben Zonen heller Zellen und zwischen diesen ein sarkomatöses Gewebe von teils polymorphen, teils spindelförmigen Zellen.

Die weitere Entwicklung dieses Prozesses ist in beiden Reihen dieselbe. Das jetzt selbständig proliferierende Stroma scheint nicht mehr bei dem Carcinom im Dienst zu stehen und ihm die Nahrungszufuhr in demselben Grade wie früher zu vermitteln. Ja, bei den eben erwähnten Zonen heller Zellen („Aureolen") scheinen sogar die Carcinomzellen direkt von ihrer Nahrungsquelle, den Blutgefässen, abgetrennt zu werden. Ob nun dieses eine Erklärung für den Untergang des Carcinoms darbietet oder nicht, jedenfalls ist der Kontrast in der Grösse zwischen den das Parenchym umgebenden, succulenten sarkomatösen Zellen und den Parenchymzellen selbst auffallend. Sowohl der Kern wie das Protoplasma dieser letzteren scheinen kleiner zu werden, und Mitosen werden in den Carcinomalveolen immer seltener angetroffen, je mehr diese Stromaveränderung zunimmt. Schliesslich erfolgt ein successiver Untergang des carcinomatösen Gewebes.

Der Fortschritt dieses Prozesses scheint in unseren Fällen kein sehr rascher zu sein. Das Mengenverhältnis zwischem dem Carcinom und dem sarkomatösen Gewebe schwankt etwas in den verschiedenen Tumoren, obwohl als Regel das Sarkom in stetigem Fortschritt begriffen ist. In vereinzelten Tumoren scheint das Carcinom wieder Oberhand zu gewinnen, so dass es aussieht, als ob wir wieder ein reines Carcinom erhalten werden. Dass in einzelnen Tumoren ausnahmsweise das Carcinom das Sarkom überwuchert, hat nichts Auffallendes, da, wie Haaland

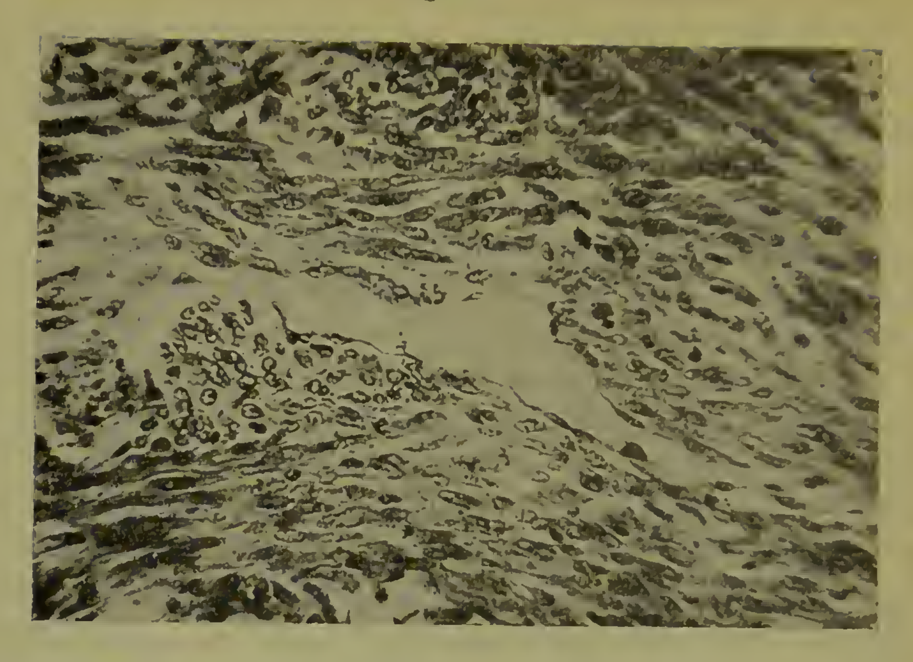
---

1) Auch in den Tochtertumoren 9 D war keine Aenderung des Stromas vorhanden. 9 I war negativ ausgefallen.

es für das Jensen'sche Carcinom und eines der Ehrlich-schen Sarkome gezeigt hat, die Wachstumsbedingungen für das Carcinom und das Sarkom in verschiedenen Mäusen nicht dieselben zu sein brauchen. Als Regel ist in der grossen Mehrzahl der Fälle dieser Prozess ein stets fortschreitender, der ganz wie in den Ehrlich'schen Fällen zu der Bildung eines echten Sarkoms zu führen scheint, obwohl wir bisher für die meisten Tumoren nicht über das Stadium einer Mischgeschwulst gekommen sind.

Wir haben einen Versuch gemacht, auf biologischem Wege die „Reinigung" dieser Mischgeschwulst der Carcinomkomponente zu beschleunigen und zwar, wie aus der einzigen bisher angelegten Serie hervorzugehen scheint, mit einigermaassen günstigem Ausfall. Ausgehend von der von uns bei der Besprechung des Plattenepitheltumors erwähnten Tatsache, dass die gesteigerte Resistenz, die nach der Resorption eines bestimmten Tumors auftritt, bis zu einem gewissen Grade spezifisch, d. i. wesentlich gegen dieselbe Tumorart gerichtet ist, haben wir diesen Mischtumor in Mäuse verimpft, die gegen die Carcinomkomponente infolge vorausgegangener Resorption dieses Tumors immun waren, mit dem Gedanken, dass, wenn in diesen Tieren eine spezifische Protektion gegen das Carcinom-Parenchym vorhanden war, möglicherweise das Sarkomgewebe hier allein wuchern würde. Dieser Versuch wurde mit Material aus 8 H angestellt, also auf einer sehr frühen Stufe dieser Veränderungen. Von 10 Tieren wurde bei einem ein Tumor erhalten, der weiterverimpft wurde; dieser Tumor zeigte eine erhebliche Vermehrung des sarkomatösen Gewebes von Spindelzellentypus, während nur noch ganz vereinzelte Carcinomalveolen, von grossen hellen Höfen umgeben, vorhanden waren. Bei der weiteren Verimpfung dieses Materials, diesmal in normale Mäuse, erhielten wir in der nächsten Generation (10 E) ein derartiges Ueberwiegen des Sarkomanteils, dass nur ganz vereinzelte kleine Carcinomspuren gefunden wurden, und in der nächsten Generation aus diesem Material (110) haben wir ein Reinsarkom vor uns, aus einander durchflechtenden Zügen typischer, grosser Spindelzellen bestehend (Figur 10). Gleichzeitig blieb in den 17 zur Kontrolle untersuchten Tumoren aus der 10. Generation und in den 15 untersuchten aus der 11. Generation dieser Reihe die Mischung von Carcinom und Sarkom unverändert, und in keinem Fall wurde, selbst annäherungsweise, eine spontane Reinigung erreicht.

Figur 10.



Spindelzellensarkom, von Carcinom vollständig befreit, nach Passage durch carcinomimmunes Tier (Mikrophotogr.). Stammbaum 12 P. (Fig. 4.)

Diese Beobachtung von beschleunigter Reinigung bei der Passage durch carcinomresistente Tiere, obwohl sie bis jetzt vereinzelt dasteht, liefert interessante Beiträge zu der Frage der Panimmunität, und steht im Widerspruch mit der von den Parasitenanhängern vertretenen Anschauung, dass man in dieser Sarkomentwicklung das Uebertreten eines Virus von den Carcinomzellen auf das Stroma erblicken kann. Wenn hier von einem gemeinsamen Virus die Rede sein könnte, müsste doch die Immunität sich sowohl gegen das Carcinom wie das Sarkom in gleicher Weise äussern, und es würde unverständlich sein, dass das Sarkom in den carcinomresistenten Tieren zum Wachstum gebracht werden kann, wie das in unserem Experiment der Fall zu sein scheint und wie frühere Beobachtungen von Haaland dies auch für eines der Ehrlich'schen Sarkome und das Jensen'sche Carcinom zeigen.[1])

Diese Sarkomentwicklung scheint sich in diesem Tumor nicht auf die beiden erwähnten Reihen zu beschränken. Auch in einer dritten Impfserie desselben Stammes sind in diesem Augenblick die ersten Anfänge zu diesen Aenderungen zu spüren; ob sie weiter gehen werden, darüber können wir zurzeit nichts aussagen. In noch einer anderen Serie sind in einem sehr alten,

1) loc. cit.

einmal operativ entfernten und recidivierten Tumor, der $7^{1}/_{2}$ Monate nach der Impfung untersucht, aber nicht transplantiert wurde, ähnliche Stromaveränderungen zu sehen. In diesem Fall scheint das langdauerde Wachstum und der Kontakt mit dem Bindegewebe in einem einzigen Tier dieselbe Wirkung auszuüben wie viele Transplantationen in neuen Tieren. In ähnlicher Weise entstanden darf man sich vielleicht viele von den menschlichen Carcinoma sarcomatodes-Fällen denken.

Zur Erklärung dieses Phänomens wird man wohl im wesentlichen an zwei Möglichkeiten denken. Entweder muss ein besonderes Stroma in diesem Primärtumor vorliegen, das nicht wie das Stroma in gewöhnlichen Tumoren zugrunde ging, sondern weitertransplantiert wurde und einer progressiven biologischen Aenderung durch fortgesetzte Transplantationen fähig war, d. h. die Geschwulst ist eine Mischgeschwulst, oder es muss wohl angenommen werden, dass besondere Eigenschaften diesen Carcinomzellen innewohnen, die auf das jedesmal neugebildete bindegewebige Stroma einen besonderen Reiz ausüben und zuletzt dahin führen, dass das Stroma selbst wucherungsfähig und transplantabel wird.

Zwischen diesen Möglichkeiten kann, wie Bashford früher ausgeführt hat[1]), nur durch eine eingehende Untersuchung der Veränderungen, die an der Impfstelle vor sich gehen, sowohl bei der ersten Verimpfung, wie auch in den folgenden Impfgenerationen entschieden werden; diese Methode wird uns zeigen, wann zum ersten Male das Stroma selbständig mitzuwuchern angefangen hat. Die systematische Durchführung dieser Methode hat uns sowohl für die erste Ueberimpfung dieses Tumors wie auch im späteren Verlauf (5 i) „Frühstadien" geliefert; ebenso werden sämtliche Serien, die diese Sarkomentwickelung noch nicht zeigen, auf diese Weise untersucht. Obwohl wir mit der Bearbeitung dieses grossen Materials jetzt noch nicht fertig sind und somit die definitive Entscheidung dieser wichtigen Frage aufschieben möchten, spricht die bisherige Erfahrung nicht zugunsten der Hypothese einer Mischgeschwulst. Zwar ist das Stroma der Primärgeschwulst an einzelnen Stellen etwas reichlich (siehe Abbildung 3), doch ist der Zellreichtum des Stromas nicht grösser, als man es in vielen anderen spontanen Mäusetumoren trifft und viel geringer, als man es in den mensch-

---

1) Berliner klin. Wochenschr., No. 46, 1905 u. No. 16, 1906 usw.

lichen Tumoren gewöhnlich sieht; von einem Mischtumor kann überhaupt keine Rede sein, wenn man nicht jeden Tumor mit bindegewebigem Gerüst einen Mischtumor nennen möchte. Das Stroma scheint auch in diesem Stamm, sowohl im Primärtumor wie auch in den späteren Ueberimpfungen, ganz wie in den früher untersuchten Mäusecarcinomen, zugrunde zu gehen und jedesmal vom Wirtstiere neu gebildet zu werden.

Was die andere Möglichkeit betrifft, so stimmen wir Ehrlich und Apolant bei, wenn sie annehmen, dass es sich um eine von den Carcinomzellen ausgehende Reizwirkung auf das Bindegewebe handelt, „die in einer gewissen Phase der Entwickelung die sarkomatöse Entartung des bindegewebigen Geschwulstgerüstes bedingt". (Berliner klinische Wochenschrift, No. 2, 1906.) Dass jedoch nicht jede transplantable Mäusegeschwulst diese Phase durchmacht, scheint sowohl aus Erfahrungen aus diesem Institute hervorzugehen, in welchem von 14 unaufhörlich weiterwachsenden Stämmen nur dieser eine diese Veränderung, und zwar in mehreren getrennten Impfreihen, dargeboten hat, wie auch aus allen ähnlichen Instituten der Welt, wo jetzt so viele verschiedene Stämme jahrelang hindurch fortgezüchtet worden sind, ohne dass diese auffällige Veränderung beobachtet worden ist. Dass das Alter des Tumors, d. i. die Dauer der fortgesetzten Transplantationen, hierbei keine hervortretende Rolle spielt, zeigt uns der Jensen'sche Tumor, der jetzt mehr als 5 Jahre ohne Aenderung gelebt hat und allein in unserem Institut in 100 Generationen auf ca. 60000 Mäuse fortgepflanzt worden ist. Dagegen sind diese Veränderungen in unserem Tumor aufgetreten, dessen Lebensdauer noch nicht ein Jahr erreicht hat und der bis zum Auftreten dieser Veränderungen nur in 10—11 Generationen auf ca. 1500 Mäuse überimpft worden ist.

Weiter ist eine maximale Wachstumsenergie des Tumors kaum eine absolute Bedingung, da dieser Tumor sowohl relativ langsam gewachsen ist, als auch keine maximale Impfausbeute gegeben hat.

Dass diese Veränderung in mehreren Mäusen, in verschiedenen Impfserien und zu verschiedenen Zeiten aufgetreten ist, deutet, wie schon erwähnt, auch nicht darauf hin, dass eigentümliche Eigenschaften einzelner Impftiere eine grosse Rolle spielen, und wir können für unsere Fälle diesem Moment nicht dieselbe Bedeutung beimessen, wie es Ehrlich und Apolant getan haben. Insofern können jedoch die Eigenschaften der Tiere eine Rolle

-spielen, dass, wenn sarkomatöse Aenderung der Zellen schon vorliegt, vielleicht nur wenige Tiere diesen Sarkomzellen den günstigen Boden für weiteres Wachstum bieten, ganz wie die ersten Ueberimpfungen von Spontancarcinomen gewöhnlich nur in ganz vereinzelten Tieren zur Tumorentwicklung führen und bei spontanen Spindelzellen-Sarkomen der Maus bis jetzt negativ ausgefallen sind.

Ein bestimmtes histologisches Bild, z. B. ein alveoläres Carcinom wie in den drei Ehrlich-Apolant'schen Fällen, scheint auch kein ausschlaggebendes Moment zu sein, da unser Tumor, im Gegensatz zu den Ehrlich'schen, eine adenocarcinomatöse Struktur beibehalten hat.

Es ist ohne weiteres klar, dass die Sarkomentwickelung während der Ueberimpfungen eines Carcinoms von ausschlaggebender Bedeutung für die experimentelle Krebsforschung ist. Bisher hat die experimentelle Krebsforschung wesentlich nur das Wachstum schon fertig gebildeter Krebszellen studieren können. Es ist uns zum ersten Male gelungen, die Entstehung einer echten, bösartigen Geschwulst von Anfang an zu verfolgen und die hierbei in Betracht kommenden Bedingungen experimentell zu studieren. Besonders ist hier hervorzuheben, dass dieser Vorgang sich bei ganz jungen normalen Tieren abspielt, und im Gegensatz zu den zahlreichen, mit allen denkbaren äusseren Mitteln fehlgeschlagenen Versuchen, bösartige Geschwülste zu erzeugen, hier durch die Einwirkung eines lebenden wuchernden Gewebes in normalen Tieren stattfindet.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

